Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i. W.
Professor Dr. K. W. Jötten.

Versuche am isolierten Gefäßpräparat.

(Anaphylaxie.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. W.

verfaßt und vorgelegt von

Heinz Gerdes
aus Dortmund.

1935

Druck von Franz Borgmeyer, Hildesheim

Dekan: Prof. Dr. med. Klinge.
Referent: Prof. Dr. med. K. W. Jötten.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Versuche am isolierten Gefäßpräparat.

(Anaphylaxie).

Die für die Immunitätslehre sehr wichtig gewordene Erscheinung der Anaphylaxie oder Überempfindlichkeit äußert sich darin, daß ein Organismus, auf den ein Reiz schon einmal oder öfter gewirkt hat, stärker reagiert als ein anderer Organismus derselben Art, auf den ein Reiz zum erstenmal einwirkt.

Von Behrings Verdienst ist es, auf dieses Phänomen zuerst hingewiesen zu haben. Von Behring veröffentlichte im Jahre 1893 Beobachtungen, denen zufolge Pferde, Schafe und Ziegen im Laufe der Immunisierung mit Diphtherie- oder Tetanustoxin ihre Reaktivität oft in ganz unerwarteter Weise ändern. Einzeldosen, welche nicht mehr als $^1/_{1000}$ oder $^1/_{10000}$ derjenigen Giftmenge betragen, welche für normale Tiere derselben Gattung noch indifferent sind, können starke Reaktionen hervorrufen, ja, es kann sich ereignen, daß die Immuntiere durch den hundertsten Teil der Giftdosis getötet werden. Von Behring, der mit anderen Forschern seine Erfahrungen auf kleine Versuchstiere ausdehnte, bezeichnete diese geänderte Reaktivität als „Überempfindlichkeit", die ausgelöste Reaktion als paradox. Ferner zeigte von Behring bereits, daß diese Überempfindlichkeit spezifisch ist und wies auf den engen Zusammenhang der Erscheinung mit Immunitätsvorgängen hin. Die paradoxe Reaktion, wie sie von Behring nannte, stand im krassen Widerspruch zu der fundamentalen Eigenschaft aller Lebewesen, sich Umwelteinflüssen anzupassen. Man wußte deshalb die Ergebnisse nicht recht zu deuten. Auch die Feststellung der starken Überempfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen gegenüber Tuberkulin von Robert Koch und mehrere verstreute Mitteilungen, welche erworbene Reaktionssteigerungen gegen wiederholt injizierte Stoffe betrafen, fanden wenig Beachtung.

Erst durch eine Publikation von Richet im Jahre 1902 erhielt die Entwicklung der Lehre von den Überempfindlichkeitsreaktionen einen mächtigen Impuls. Charles Richet wollte die Giftstoffe, die sich aus den Tentakeln von Seerosen extrahieren lassen, toxikologisch prüfen lassen. Bei dem Versuche, die Giftigkeit eines derartigen Extraktes an Hunden auszuwerten, stellte er fest, daß Tiere, die mit kleinen untertötlichen Mengen eines aus Aktinien gewonnenen Eiweißkörpers vorbehandelt waren, sich gegen eine neuerliche Einspritzung sehr kleiner Dosen äußerst empfindlich erwiesen. Sie bekamen schon nach wenigen Sekunden Dyspnoe, Diarrhoe, Erbrechen und verendeten in kurzer Zeit. Um diese foudroyante Wirkung der Reinjektion zu erzielen, mußte ein bestimmtes Zeitintervall (2—3 Wochen) eingehalten werden. Führte man die zweite Injektion wenige Tage nach der ersten aus, so verhielt sich das vorbehandelte Tier nicht anders wie ein normales. Trotzdem Richet schon einige typische gesetzmäßige Erscheinungen der Anaphylaxie beobachtete, hielt er den ganzen Vorgang für eine rein quantitative Steigerung und zeitliche Beschleunigung des Vergiftungsbildes der normalen Kontrollen, mit einem Wort als „Giftüberempfindlichkeit". Die qualitative Differenz im Verhalten der normalen und der sensibilisierten Tiere entging ihm.

Athus erkannte im folgenden Jahr, daß der von Richet beschriebene Effekt auch dann eintritt, wenn statt eines Toxalbumens irgendein körperfremdes, anscheinend ganz ungiftiges Eiweiß benutzt wurde.

In den folgenden Jahren wurde dann durch von Pirquet und Schick das Problem der Anaphylaxie wieder dem Ziele näher geführt und zwar durch die Forschungen über die Serumkrankheit. Diese beiden Forscher legten ihre klinischen Erfahrungen über die Serumkrankheit bei der Behandlung der Diphtherie mit Pferdeserum in folgender Weise aus. „Artfremdes Serum wirkt auf den Menschen als Antigen. Das im Organismus entstehende Reaktionsprodukt, dessen Zusammentreffen mit Pferdeserum die krankhaften Erscheinungen bewirkt, ist folglich ein Antikörper, die Serumkrank-

heit die Konsequenz einer vitalen, d. h. in vivo ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktion."

Mit der Auffassung der Serumkrankheit und der Anaphylaxie als vitale Antikörperreaktion war der Kern zum Ausbau der Anaphylaxieforschung geschaffen. Der Ausbau der Technik anaphylaktischer Experimente vollzog sich nach zwei Richtungen, von denen die eine die Ermittlung eines optimal geeigneten Versuchstieres, die andere die Methodik des Nachweises des anaphylaktischen Antikörpers betraf.

In der erstgenannten Beziehung konnte festgestellt werden, daß das Meerschweinchen konstantere und mit einfacheren Mitteln zu beurteilende Resultate lieferte als bei den bisher fast ausschließlich verwendeten Hunden und Kaninchen. Das Meerschweinchen ist dann auch das klassische Versuchstier der Anaphylaxieforschung geworden und zwar in erster Linie das Gefäßpräparat des Meerschweinchens.

In der Physiologie und Pharmakologie war die Methode der Untersuchung an isolierten Gefäßen und Gefäßpräparaten schon lange bekannt. Friedberger hat dann diese pharmakologischen Methoden eingehend dazu benutzt, um zunächst die Vorgänge bei Immunitätsreaktionen und speziell bei der Anaphylaxie näher zu untersuchen. Aber auch andere Autoren machten sich die Untersuchung an isolierten Organen sensibilisierter Tiere zu eigen. Z. B. führte Schulz Versuche am isolierten Kaninchendarm aus, Dale am Uterus virgineller Meerschweinchen, Kritschewsky und Friede am Kristalloid-Froschpräparat. Alle diese Versuche wurden gemacht, um die anaphylaktischen Phänomene unter möglichst einfachen Verhältnissen in vitro zu studieren.

Das Wesen der Reaktion aller dieser Organe und Körperteile von sensibilisierten Tieren bestand in der Kontraktion der glatten Muskelfasern unter dem Einfluß des Antigens. Das Kardinalsymptom des akuten anaphylaktischen Schocks beim lebenden Tier ist ebenfalls eine plötzliche anhaltende Tonusänderung der glatten Muskelfasern in- und außerhalb der Gefäße. Es ist aber nur ein Monosymptom, so daß man die Ergebnisse an den isolierten Gefäßpräpa-

raten doch nicht ganz ohne Einschränkung auch für die Vorgänge während des anaphylaktischen Schocks gleichsetzen darf. Aber immerhin gestattet die Untersuchung über die Gefäßreaktion sensibilisierter Organe eine nähere Betrachtung des Monosymptoms des anaphylaktischen Schocks, so daß sie für die Anaphylaxieforschung große Bedeutung hat.

Eine der Hauptfragen der Anaphylaxie, die sich nach diesen Methoden lösen lassen, ist die Frage nach der zellulären oder humoralen Natur der Reaktion des sensibilisierten Gewebes.

Es ist viel gearbeitet worden, diese ungemein wichtige Frage zu lösen. Beide Theorien haben zahlreiche Anhänger gefunden, die alle in überzeugender Weise den Beweis für ihre Theorie zu erbringen suchen. Als Hauptvertreter der humoralen Theorie sind Friedberger und Seidenberg anzusehen, denen Kritschewsky und Heronimus als Vertreter der Ansicht der zellulären Natur des anaphylaktischen Schocks gegenüberstehen.

In neuerer Zeit wurden Versuche in dieser Richtung von Weißfeiler angestellt, der nach seinen Ergebnissen voll und ganz den Standpunkt von Kritschewsky und Heronimus vertreten muß.

Meine Versuche am isolierten Gefäßpräparat dienten dem Zweck, zur Lösung der wichtigen Frage nach der zellulären oder humoralen Natur der Reaktion des sensibilisierten Gewebes beizutragen.

Verwendet wurden zu allen meinen Versuchen Meerschweinchen, die 2 bis 4 Wochen vorher mit 0,5 ccm Hammelserum subkutan sensibilisiert worden waren. Die Herstellung des Gefäßpräparates ging wie folgt vor:

Die sensibilisierten Meerschweinchen wurden aus der Carotis total entblutet, die Bauchhöhle schnell eröffnet, der ganze Darmtraktus herausgewälzt, Rectum, Blase, Hoden bzw. Uterus abgebunden. Danach wurde das Tier unterhalb der Abzweigung der Nierengefäße durchtrennt. Die untere Hälfte des Tieres diente als Gefäßpräparat und wurde mit Nadeln auf eine Hartgummiplatte befestigt und zwar die offene viszerale Fläche dem Operateur zuge-

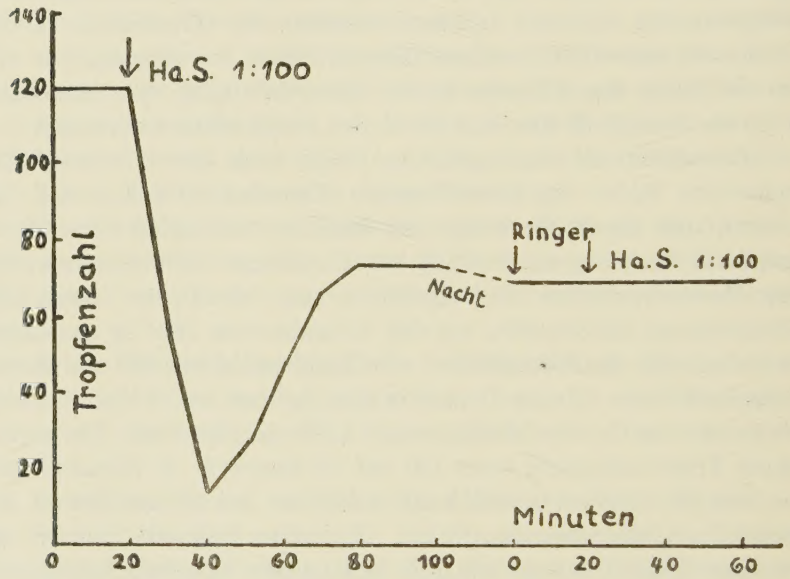
kehrt. Durch die Aorta wurde unter strenger Vermeidung von Luftzutritt mittels einer kleinen Glaskanüle sofort Ringerlösung durchgeleitet um die Gerinnung des Blutes in den Gefäßen zu verhindern. In die vena cava wurde ebenfalls eine Kanüle eingebunden. Bei dieser Versuchsanordnung wurde das Präparat 10—15 Minuten lang mit Ringer durchspült. Die in die Aorta eingeführte Flüssigkeit tropfte in gleichen Abständen durch die in die vena cava eingebundene Kanüle heraus. Da ja, wie oben erwähnt, das Hauptsymptom des anaphylaktischen Schocks eine plötzliche Tonusänderung der glatten Muskelfasern ist, mußte sich diese Tonusänderung nach Zufügung des Antigens in einer Abnahme der Tropfenzahl in der Zeiteinheit bemerkbar machen. Durch Zählen der Tropfen vor und bei Zufügung des Antigens in der Zeiteinheit kann man also einen direkten Aufschluß über den Grad der Anaphylaxie bekommen.

Bevor ich auf die eigentliche Frage nach der zellulären oder humoralen Natur des sensibilisierten Gewebes eingehe, muß ich zeigen, daß durch die subkutane Injektion tatsächlich eine Überempfindlichkeit erzeugt worden ist. Zu diesem Zwecke wurde eins der Meerschweinchen zum Gefäßpräparat verarbeitet, kurz mit Ringerlösung durchspüült, um das koagulierbare Blut zu entfernen. Nachdem sich das Präparat auf eine Tropfenzahl von 120 pro Minute eingestellt hatte (Kurve I), wurde das Antigen der Vorbehandlung, Hammelserum in der Verdünnung 1 : 100 durchgeleitet. Die starke akute Tropfenabnahme (von 120 auf 16 innerhalb 20 Minuten), wie sie aus der Kurve ersichtlich ist, erbrachte den klaren Beweis der guten Sensibilisierung der Tiere. Dasselbe Präparat wurde am nächsten Tage nochmals mit dem Antigen der Vorbehandlung durchspült, nunmehr trat keinerlei Reaktion auf. Ein Zeichen, daß durch die einmalige Zufügung des Antigens eine Desensibilisierung eingetreten war. Weißfeiler berichtet in seiner Arbeit von einem Versuch, bei dem er auch am zweiten Tage noch eine Reaktion beobachtet hat. Dieser Versuch muß aber wohl als eine Ausnahme angesehen werden.

Kurve I:

Meerschweinchen am 8. 11. mit 0,5 ccm Hammelserum sensi-

bilisiert. Am 6. 12. 1933 zum Gefäßpräparat verarbeitet und 20 Minuten mit Ringerlösung durchspült. Das Präparat stellt sich auf eine Tropfenzahl von 120 in der Minute ein. Es wird Hammelserum in der Verdünnung 1 : 100 durchgeleitet, worauf das Präparat gut reagiert. Tropfenabnahme bis auf 16. Es tritt eine schnelle Erholung auf 71 Tropfen pro Minute ein. Das Präparat wird über Nacht kühl aufbewahrt und am 7. 12. zunächst mit Ringerlösung (68 Tropfen) und dann wieder mit Hammelserum 1 : 100 durchspült. Am zweiten Tage keine Reaktion.



Um nun aber zu zeigen, daß die starke Tropfenabnahme des oben erwähnten Präparates tatsächlich durch Anaphylaxie hervorgerufen wurde, mußte derselbe Versuch als Kontrolle an einem unbehandelten Tiere vorgenommen werden. Bei diesem unter den gleichen Bedingungen angefertigten Präparat trat nach Zufügung des Antigens nur eine ganz geringe Tropfenabnahme ein. Von 143 auf 139.)

Der nächste Versuch diente dem Zweck, den Satz von der spezifischen Wirkung der Anaphylaxie zu beweisen. Die Versuchsanordnung war die gleiche, nur wurde satt des Hammelserums diesmal Kaninchenserum in der Verdünnung 1 : 100 als Antigen genommen. Es trat nicht die geringste Reaktion ein. Ein Zeichen, daß die Antigen-Antikörperreaktion der Anaphylaxie spezifisch ist.

Nach diesen Versuchen allgemeiner Art komme ich nun zu der Frage: Erfolgt die Gefäßreaktion des sensibilisierten Tieres durch eine Antigen-Antikörperreaktion im Blut bzw. in den Gewebsflüssigkeiten und ruft erst sekundär, durch das Einwirken dieses Reaktionsproduktes auf die glatten Muskelzellen die Kontraktion hervor, oder sind die glatten Muskelzellen selbst bzw. die Gefäßendothelien sensibilisiert und antworten auf die Zufügung des Antigens mit Erregung?

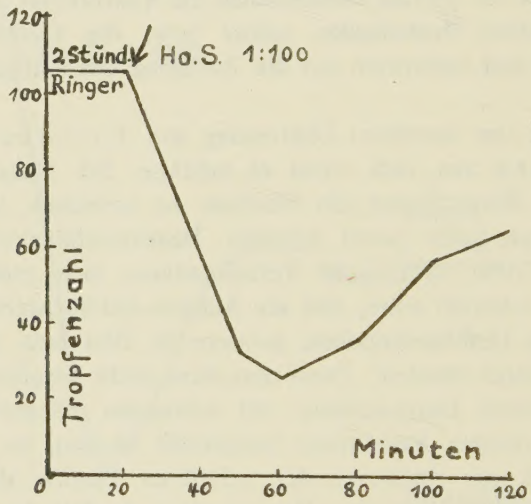
Ich ging von derselben Überlegung wie Friedberger und Seidenberg aus, daß, wenn es gelänge, bei längerer Durchspülung mit Ringerlösung ein Stadium zu erreichen, in dem das Gefäßpräparat unter sonst intakter Reaktionsfähigkeit bei Berührung mit dem Antigen der Vorbehandlung nicht mehr reagiert, der Beweis erbracht wäre, daß die Antigen-Antikörperreaktion sich nicht an den Gefäßendothelien, sondern im Blut bzw. in den Gewebsflüssigkeiten abspiele. Denn man kann nicht annehmen, daß bei einer schonenden Durchspülung mit adäquater Ringerlösung nun gerade die sessilen Receptoren ausgespült werden, an denen sich nach Ansicht der Anhänger der zellulären Theorie die Antigen-Antikörperreaktion abspielt. Der negative Ausfall des Versuches mußte also den Beweis bringen, daß, sofern die Durchspülung mit Ringerlösung lange genug war, um das Gefäßpräparat serumfrei zu machen, die Antigen-Antikörperreaktion tatsächlich an das Blut oder an die Gewebsflüssigkeit gebunden ist. Entsprechend den dargelegten Überlegungen stellte ich folgenden Versuch an:

Ein vorbehandeltes Meerschweinchen wurde zum Gefäßpräparat verarbeitet und zwei Stunden lang mit Ringerlösung durchspült. Nach dieser langen Durchströmung mit Ringer wurde das Antigen der Vorbehandlung durchgeleitet. Die Reaktion auf das Antigen äußerte

sich genau wie bei einem nur kurz mit Ringerlösung durchspülten Präparat in einem plötzlichen Abnehmen der Tropfenzahl. (Von 105 auf 23.)

Kurve II:

Meerschweinchen am 11. 10. mit 0,5 ccm Hammelserum sensibilisiert, wird am 10. 11. zum Gefäßpräparat verarbeitet und zwei Stunden lang mit Ringerlösung durchspült. Einstellung des Präparates auf 105 Tropfen pro Minute. Hierauf wird das Antigen der Vorbehandlung, HaS 1 : 100 durchgeleitet. Tropfenabnahme bis auf 23 Tropfen.



Friedbergers Versuche in dieser Richtung verliefen genau so, sodaß dieser Versuch eigentlich den Beweis der zellulären Natur des anaphylaktischen Schocks erbracht hätte. Friedberger schreibt denn auch in seiner Arbeit: „Nichts scheint zunächst geeigneter, die Theorie der sessilen Receptoren zu bestätigen, als dieser Versuch. In einem Fall war das Präparat 8 mal länger mit mehr als 7 mal soviel Ringerlösung vorher durchwaschen worden. Das Serum ist, wenn auch nicht ganz, so doch zum größten Teil entfernt, während im andern Fall der größere Teil des Serums noch im Präparat

zurückgeblieben sein muß; und trotz dieser Differenz die gleiche Reaktionsfähigkeit. Das könnte zunächst so erklärt werden, daß nicht die ungleiche, noch zurückgebliebene Serummenge, sondern die in gleichen Mengen bei beiden Präparaten vorhandenen Endothelien die ausschlaggebende Rolle spielen."

Friedberger und Seidenberg erklären den positiven Ausfall der Reaktion aber nicht im Sinne der zellulären Theorie, sondern vertreten den Standpunkt, daß das Präparat nur deshalb auf das Antigen reagiert, weil durch das zweistündige Auswaschen mit Ringerlösung ein Oedem entstanden ist, in dem Gewebeflüssigkeit zurückgehalten wird. Dieses Oedem sei zwar nicht so stark, daß es den Ablauf der Gefäßreaktion in nennenswertem Grade beeinflusse, aber immerhin ließe es eine genügende Ausspülung der Serumreste nicht zu. Nach Ansicht Friedbergers ist dieses Oedem infolge seines bedeutenden Eiweißgehaltes die Ursache der Reaktion des sensibilisierten Gewebes auf das entsprechende Antigen.

Dieses von Friedberger beschriebene Oedem habe ich an meinen Versuchen ebenfalls beobachtet und ich ging deshalb dazu über, die Versuchsanordnung etwas zu ändern.

Statt wie bisher die Zufügung des Antigens gleich nach der zweistündigen Durchspülung mit Ringerlösung vorzunehmen, wurde das Gefäßpräparat nach der Durchspülung 24 Stunden senkrecht in die Kälte gestellt, um die Oedemflüssigkeit allmählich abtropfen zu lassen.

Als Kontrolle wurde ein ebensolches Gefäßpräparat genommen, was nur kurz mit Ringer durchspült war, um eben das koagulierbare Blut zu entfernen. Auch das Kontrollpräparat wurde 24 Stunden aufbewahrt und erst dann die Durchspülung mit dem Antigen vorgenommen.

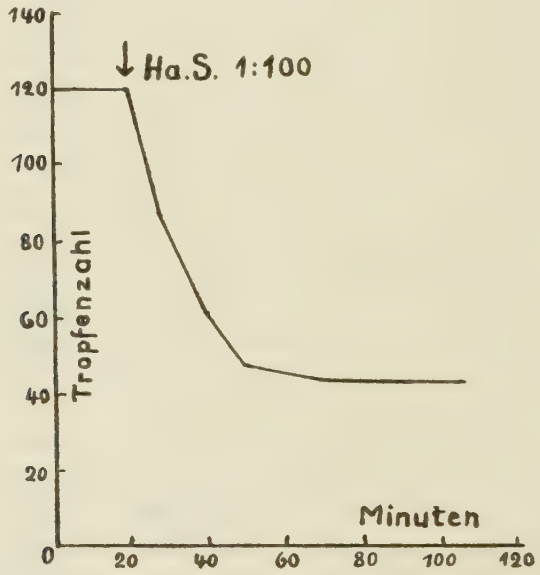
Diese Versuchsanordnung habe ich bei einer größeren Anzahl von Präparaten beibehalten. Ich fand, daß sowohl das 2 Stunden mit Ringerlösung durchspülte Gefäßpräparat, als auch das nur mit geringen Mengen Salzlösung durchspülte Präparat am anderen Tage noch gut auf das Antigen der Vorbehandlung reagiert. Bei dem 2 Stunden mit Ringer durchspülten Präparat war die Reaktion

vielleicht nicht ganz so stark, aber immerhin doch so, daß kein Zweifel hätte auftreten können.

Als Beispiel bringe ich die Kurven III und IV:

Kurve III:

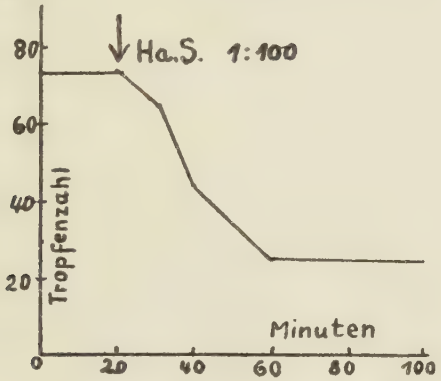
Meerschweinchen, am 27. 10. 1933 mit 0,5 ccm Hammelserum sensibilisiert, wird am 14. 11. zum Gefäßpräparat verarbeitet und 20 Minuten mit Ringerlösung durchspült. Über Nacht wird das Präparat kühl aufbewahrt. Am 15. 11. wird zunächst wieder mit Ringer durchspült und nach einer Einstellung des Präparates auf 120 Tropfen pro Minute das Antigen der Vorbehandlung, Hammelserum 1 : 100 durchgeleitet.



Kurve IV:

Meerschweinchen, am 27. 10. 1933 mit 0,5 ccm Hammelserum sensibilisiert, wird am 20. 11. zum Gefäßpräparat verarbeitet und 2 Stunden mit Ringerlösung durchspült. Zum Abtropfen des Oedems wird das Präparat über Nacht senkrecht in die Kälte gestellt. Am 21. 11. wird zunächst 20 Minuten mit Ringer durchspült. (Ein-

stellung auf 76 Tropfen.) Dann wird das Antigen HaS 1 : 100 durchgeleitet.



Während das am Vortage nur 20 Minuten lang durchspülte Meerschweinchengefäßpräparat mit einer Tropfenabnahme von 110 auf 42 bei Zufügung des Antigens reagiert, antwortet das 2 Stunden lang durchwaschene Präparat mit einer Tropfenabnahme von nur 52 (von 76 auf 24).

Mit diesen Versuchsergebnissen stehe ich im klaren Widerspruch mit den Ergebnissen einerseits von Friedberger und Seidenberg, den Anhängern der humoralen Theorie, als auch andererseits von Kritschewsky, Heronimus und Weißfeiler, den Anhängern der zellulären Theorie.

Friedbergers Versuchsanordnung unterscheidet sich von der meinen nicht, und doch gelangte dieser Autor zu einem anderen Resultat. Er fand, daß bei dem 2 Stunden lang mit Ringer ausgespülten Gefäßpräparat, das über Nacht zum Abtropfenlassen des Oedems senkrecht in die Kälte gestellt worden war, nach Zufügung des Antigens keine Reaktion mehr auftrat. Um zu beweisen, daß nicht etwa durch die lange Durchspülung mit Ringerlösung am Vortage und die lange Aufbewahrung die Reaktionsfähigkeit des Präparates gelitten hatte, leitete er Aalserum in der Verdünnung 1 : 5000 durch, das genau dieselbe Gefäßverengerung und Abnahme der Tropfenzahl hervorrief wie sonst.

Zur Kontrolle wurde das Gefäßpräparat eines sensibilisierten Tieres herangezogen, das aber am vorhergehenden Tage nur kurz mit Ringerlösung durchwaschen worden war. Bei diesem Präparat, bei dem die letzten Reste des Serumeiweißes nicht am Vortage durch Spülung entfernt worden waren, trat der Spasmus der Gefäße ein. (Tropfenabnahme von 28.)

Friedberger und Seidenberg ziehen aus ihren Versuchen folgenden Schluß: „Es gelingt auch bei längerer Durchspülung eines Gefäßpräparates mit Ringerlösung nicht, die letzten Spuren von Serum auszuschalten, weil bei dem entstehenden Oedem wohl genügend retiniert wird. Wird aber nach gründlicher Durchspülung der Gefäße auch die Oedemflüssigkeit entfernt, so reagiert das Präparat nicht mehr auf das Antigen der Vorbehandlung. Die Endothelien mitsamt ihren hypothetischen sessilen Receptoren können während der Zeit, in der nur das Oedem abtropft, nicht mit abtropfen. Es bleibt kein anderer Schluß, als daß es sessile Receptoren an den Endothelien nicht gibt und der anaphylaktische Vorgang auch im Gefäßpräparat vorbehandelter Tiere ein rein humoraler ist, indem sich das das Gefäßsystem durchströmende Antigen mit den durch die Vorbehandlung gebildeten und im Gewebe zurückgebliebenen spezifischen Antikörpern unter Anaphylatoxinbildung abreagiert."

Für Friedbergers Versuche ein logischer Schluß, dem ich aber nach meinen Ergebnissen nicht beipflichten kann, ebenso Kritschewsky und Heronimus, die Anhänger der zellulären Theorie. Sie stehen mit ihren Versuchsresultaten sowohl im Gegensatz zu den Ergebnissen Friedbergers wie auch zu den meinen.

Sie fanden nämlich, daß sowohl das mit Ringerlösung ausgespülte und bis zum nächsten Tage zwecks Austropfenlassen der Oedemflüssigkeit stehen gelassene Gefäßpräparat, wie auch die Kontrolle, die nicht stundenlang ausgespült, sondern einfach über Nacht stehen gelassen worden war, auf die Zufügung des Antigens nicht reagiert. Nur selten beobachteten Kritschewsky und Heronimus bei den Kontrollversuchen eine stärkere Kontraktion der Gefäße (Abnahme der Tropfenzahl 8 bis 10). In einem Fall

haben diese Autoren bei dem während 2 Stunden durchspülten Gefäßpräparat, das über Nacht zum Abtropfen des Oedems im Eisschrank aufbewahrt wurde, im Gegensatz zu Friedberger und Seidenberg eine so starke Gefäßkontraktion beobachtet, daß man von einer spezifischen Gefäßreaktion auf das Antigen sprechen konnte. Dieser Versuch würde mit meinen Versuchen übereinstimmen.

Kritschewsky und Heronimus vertreten nun den folgenden Standpunkt: „Da die Versuchsresultate an den bis zum nächsten Tage liegen gelassenen Gefäßpräparaten, einerlei ob das Gefäßsystem mit einer großen Menge Ringerlösung oder fast gar nicht durchspült worden ist, völlig gleich ausfallen, kann nicht die Rede davon sein, daß die Reaktion auf Antigen nicht zustande kommt, weil die Gefäße durch sorgfältiges Auswaschen von Serum befreit sind und die Oedemflüssigkeit abgeflossen ist. Die Ursache liegt vielmehr im allmählichen Absterben des Präparates, weil seit der Anfertigung des Präparates schon längere Zeit vergangen ist, und nicht, wie Friedberger und Seidenberg annehmen, im Fehlen von Serum mit den in denselben enthaltenen Antikörpern. Daß das Präparat noch auf stärkere Agentien wie Aalserum und Adrenalin durch Verengerung reagiert, liegt daran, daß der Zeitraum seit Anfertigung des Gefäßpräparates bis zur Antigenzufügung nicht genügend lang war, um die Fähigkeit der Gefäßwand, auf stärkere Agentien zu reagieren, ganz zu vernichten.“ Wiederum eine klare Beweisführung im Sinne der entsprechenden Theorie.

Weißfeiler erzielte die gleichen Versuchsresultate wie Kritschewsky und Heronimus und vertritt deshalb auch voll und ganz den Standpunkt der letztgenannten Autoren, ja er geht noch weiter und sagt, daß bis zum nächsten Tage aufbewahrte Gefäßpräparate zum Studium der Anaphylaxie nicht mehr geeignet sind.

Immerhin leuchten mir Kritschewskys Einwände ziemlich ein, da ich mir sagen mußte, daß ein längeres Aufbewahren eines Gefäßpräparates nicht ganz gleichgültig sein könne.

An einer Versuchsreihe habe ich deshalb die Erregbarkeit unter dem Einfluß von Adrenalin am Tage der Anfertigung des Gefäßpräparates und am folgenden Tage geprüft.

Bei dieser Versuchsanordnung war es möglich, die Abnahme der Reaktionsfähigkeit quantitativ zu demonstrieren.

Während am Tage der Anfertigung das Gefäßpräparat noch auf eine Adrenalinlösung von 1 : 10 000 000 mit einer Tropfenabnahme von 16 antwortet, ist am nächsten Tage schon eine Verdünnung von 1 : 1 000 000 nötig, um eine Tropfenabnahme von 11 zu bekommen. Eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit ist aus diesen Versuchen also klar ersichtlich. Weißfeilers Versuche in dieser Richtung bestätigen meine Versuchsergebnisse. Jedoch den Satz Weißfeilers, daß bis zum nächsten Tage aufbewahrte Gefäßpräparate zum Studium der Anaphylaxie nicht mehr geeignet sind, weil allmähliches Absterben und Verlust der Reaktionsfähigkeit der Gefäße auf das Antigen eintritt, kann ich nach meinen Versuchsergebnissen nicht gelten lassen; denn alle Gefäßpräparate, die 24 Stunden in der Kälte aufbewahrt wurden, gaben bei meinen Versuchen noch eine typische Reaktion. Ein allmähliches Absterben mag schon eintreten, aber in dieser relativ kurzen Zeit doch nicht so stark, daß das Präparat gar nicht mehr auf das Antigen reagiert.

Die Frage nach der zellulären oder humoralen Natur der Reaktion des sensibilisierten Gewebes halte ich nach meinen Versuchsergebnissen mit dieser Methode nicht für eindeutig lösbar, obwohl ich nach meinen Ergebnissen die zelluläre Theorie für richtig halte. Eindeutig beweisen kann ich es mit meinen Versuchsergebnissen nicht; denn die Anhänger der humoralen Theorie können immer noch den Einwand machen, daß es eben nicht gelungen ist, das Gefäßpräparat völlig frei von Serum zu machen, oder den Einwand, daß das Oedem nicht völlig abgeflossen ist, und dadurch der positive Ausfall der Reaktion bedingt ist. Für die Anhänger der zellulären Theorie können diese Versuche aber der Beweis sein, daß die Antigen-Antikörperreaktion bei der Anaphylaxie sich eben an den Gefäßendothelien abspielt.

Literaturverzeichnis.

Weißfeiler, Zur Frage nach der Bedeutung von Versuchen an isolierten Gefäßpräparaten für die Erforschung anaphylaktischer Phänomene. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 79, S. 452.

Friedberger und Seidenberg, Versuche mit Serum an Gefäßpräparaten normaler anaphylaktischer und tuberkulöser Tiere. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 51, S. 279.

Friedberger, Kritik der Theorien über die Anaphylaxie. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 2, S. 208.

— — Das Auslöschphänomen bei der passiven Anaphylaxie. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 39, S. 395.

Schmidt, Studien zur Frage der Entstehung des anaphylaktischen Anfalls. Zeitschrift für Hygiene, Band 83, S. 89.

B. v. Fenyvessy und J. Freund. Über den Mechanismus der Anaphylaxie. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 22, S. 59.

Kritschewsky und K. A. Friede, Über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Schocks. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 50, S. 489.

— — Über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Schocks bei der Anaphylaxie mit Erythrozyten. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 54, S. 303.

— — Über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Schocks. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 64, S. 493.

— und E. Heronimus, Zur Frage über die zelluläre Natur des anaphylaktischen Schocks und ob die Reaktion sensibilisierter Gefäße auf das Antigen demselben adäquat ist. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 58, S. 497.

Introzzi, Weitere Versuche über Serumwirkung am isolierten Gefäßpräparat. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 55, S. 167.

K. M. Dwolaiskaja-Baryschewa, Das Germanin als Antagonist des anaphylaktischen Schocks. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 58, S. 532.

Doerr, Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Band I. 2. S. 759.

Dr. T. Amako, Experimentelle Untersuchungen über die heterogenetische Anaphylaxie. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 22, S. 641.

Kritschewsky und K. A. Friede, Über die Pathogenese des anaphylaktischen Schocks und der ihm verwandten und ähnlichen Processe. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 43, S. I.

Dold, Hermann, Ist das Anaphylatoxin charakterisiert durch eine eigenartige Flockungsphase des Serums? Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 32, S. 203.

Friedberger und Putter, Ist das Anaphylatoxin charakterisiert durch eine eigenartige Flockungsphase der Serumglobuline? Zeitschrift für Immunitätsforschung, Band 30, S. 321.

Doerr und Bleyer, Über die Latenzperiode der passiven Anaphylaxie beim Meerschweinchen. Zeitschrift für Hygiene, Band 106, S. 371.

Lebenslauf.

Am 15. Dezember 1908 wurde ich als Sohn der Eheleute Heinrich Gerdes in Dortmund geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule bestand ich Ostern 1920 die Aufnahmeprüfung am städt. Hindenburg-Realgymnasium zu Dortmund. 1929 verließ ich diese Anstalt mit dem Zeugnis der Reife, um in Marburg das medizinische Studium zu beginnen. Im Juli 1931 bestand ich in Münster das medizinische Vorexamen. Die beiden folgenden Semester verbrachte ich in Innsbruck, um dann nach Münster zurückzukehren, wo ich am 11. Dezember 1934 das medizinische Staatsexamen mit gut bestand. Das praktische Jahr begann ich am 18. Dezember 1934 am Dortmunder Johanneshospital. Zur Zeit verbringe ich den Rest des praktischen Jahres am St. Bernwardskrankenhaus in Hildesheim.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Prof. Dr. med. Klinge
Dekan.

Prof. Dr. med. K. W. Jötten
Referent.

1935.